

RECEPTORES PARA LA ANGIOTENSINA II DIFERENTES A LOS CLÁSICOS RECEPTORES MEMBRANALES AT₁ Y AT₂: CARACTERÍSTICAS Y SU PAPEL EN EL FUNCIONAMIENTO CELULAR*

Iván Pérez-Díaz¹, Marcia Hiriart², Jesús Alberto Olivares-Reyes³, Guillermo Robles-Díaz¹

RESUMEN

Las acciones de la angiotensina II (Ang II) son numerosas, desde un péptido vasoactivo a un péptido capaz de regular funciones celulares altamente específicas como la secreción de citocinas y la proliferación celular. Estas últimas acciones están relacionadas con los recientemente descritos sistemas locales generadores de Ang II. Hasta ahora, se reconoce que los receptores de siete dominios transmembranales AT₁ y AT₂ son los mediadores de las acciones de la Ang II. Sin embargo, al parecer algunos efectos de la Ang II podrían llevarse a cabo a través de su unión a péptidos distribuidos, tanto en el citoplasma como en la membrana nuclear y en la cromatina transcripcionalmente activa. Estos péptidos son estructural y farmacológicamente diferentes a los receptores típicos membranales AT₁ y AT₂, por lo que han sido denominados por algunos autores como receptores "no AT₁ no AT₂". En este trabajo se revisa la literatura acerca de la estructura, función y localización de estos receptores, elementos clave para describir mecanismos de acción de la Ang II y su papel en la regulación del funcionamiento celular.

PALABRAS CLAVE: Angiotensina II, sistema renina-angiotensina, sistema local generador de angiotensina II, receptor AT₁, receptor AT₂, receptores "no AT₁ no AT₂".

INTRODUCCIÓN

La angiotensina II (Ang II) es el producto principal de una serie de reacciones enzimáticas que ocurren en la circulación general y que se conoce

como sistema renina-angiotensina (SRA). Se ha establecido que la Ang II actúa en forma endocrina para mantener la presión arterial y el balance hidroelectrolítico (1). Sin embargo,

cada vez son más las acciones de la Ang II descritas, por ejemplo funciones tisulares altamente específicas como la secreción de citocinas y la proliferación celular (1). Clásicamen-

ABSTRACT

The actions of Angiotensin II (Ang II) are becoming more and more numerous, turning from being only a vasoactive peptide into a peptide able to regulate specific cellular functions, like cytokine secretion and cellular proliferation. In addition, local Ang II generating systems have been described in most mammalian's tissues. Until now it is recognized that seven transmembrane domain receptors AT₁ and AT₂ are responsible for mediating Ang II actions. However, there is evidence suggesting that some of the Ang II effects are carried out through its union to sites spread as much in the cytoplasm, as in the nuclear membrane and the transcriptionally active chromatin, which probably correspond to peptides structurally and pharmacologically different from typical membrane receptors AT₁ and AT₂, denominated "non AT₁ non AT₂" receptors. This review comments about of the structure, function and location of these receptors, key elements that may explain action mechanisms of Ang II, and their role in the regulation of the cell function.

KEY WORDS: Angiotensin II, renin-angiotensin system, local angiotensin II generating systems, AT₁ receptor, AT₂ receptor, "non AT₁ non AT₂" receptors.

*Recibido: 13 de noviembre de 2005 Aceptado: 6 de junio de 2006

¹Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM. Calle Dr. Balmis # 148 C.P. 6726, México, D.F. México. Correo E: ipdmed@yahoo.com ²Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Ciudad Universitaria, C.P. 04510 Universidad Nacional Autónoma de México. ³Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN. Av. Politécnico # 2508 C.P. 07300, D.F. México.

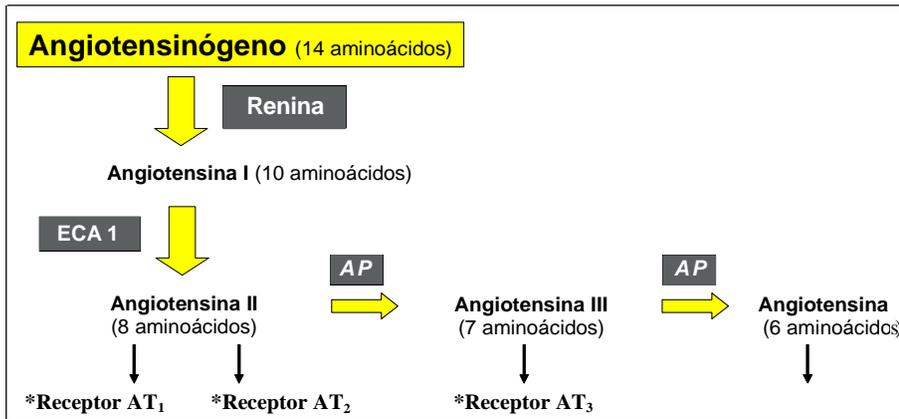


Figura 1. Sistema renina-angiotensina circulante. El angiotensinógeno sintetizado y secretado principalmente por el hígado es cortado en la circulación por la renina (aspartil proteasa) secretada a nivel renal, generando así a la angiotensina I, la cual a su vez es cortada por la ECA 1 (enzima convertidora de angiotensina II tipo 1) dando lugar a la formación de angiotensina II. Además esta última es cortada por varias AP (aminopeptidasas) para formar angiotensina III y IV. 8. *Indica que el receptor puede reconocer otros productos de la angiotensina II como se muestra en la tabla 1.

te, los receptores de siete dominios transmembranales denominados AT₁ y AT₂ son considerados como los responsables de mediar las acciones endocrinas de la Ang II como la contracción y la relajación del músculo liso vascular. Por otra parte, hay evidencia de otros receptores para Ang II localizados en el citosol y en el núcleo celular y que se han denominado como "no AT₁ no AT₂" (2). Las características y papel de estos receptores es poco conocida pero se considera que son los responsables de las acciones de la Ang II producida a nivel tisular por sistemas locales generadores de Ang II (SLGAII) (3).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA)

Los componentes principales que forman este sistema son: la renina, el angiotensinógeno, la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 (ECA 1), la Ang II y los receptores de siete dominios transmembranales AT₁ y AT₂ (Fig. 1).

La renina es una aspartil proteasa, sintetizada y almacenada en el aparato yuxtaglomerular (área especializada de las nefronas), que cataliza de manera específica la liberación hidro-

lítica del decapeptido angiotensina I (Ang I) a partir del angiotensinógeno de 14 aminoácidos, sintetizado principalmente en el hígado. Posteriormente, la Ang I es convertida al octapéptido Ang II por la ECA 1 (1).

La Ang II tiene una vida media biológica en la circulación que va de 15 a 60 segundos y constituye el producto final con mayor actividad biológica del SRA. La Ang II actúa en el músculo liso vascular, se considera un agente

muy potente que aumenta la presión sanguínea inclusive más que la noradrenalina. También actúa en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal estimulando la biosíntesis y secreción de aldosterona, en el túbulo proximal incrementando la resorción de sodio e inhibiendo la secreción de renina, y en el sistema nervioso en donde estimula la ingestión de agua y aumenta la secreción de vasopresina (4). La degradación de la Ang II por aminopeptidasas lleva a la formación de la angiotensina III y angiotensina IV (Ang III y Ang IV, respectivamente) (4). La degradación de la Ang II por aminopeptidasas lleva a la formación de la angiotensina III y angiotensina IV (Ang III y Ang IV, respectivamente) (4). La degradación de la Ang II por aminopeptidasas lleva a la formación de la angiotensina III y angiotensina IV (Ang III y Ang IV, respectivamente) (4).

SISTEMA LOCAL GENERADOR DE ANGIOTENSINA II (SLGAII)

En algunos tejidos como el cardíaco, el renal y el nervioso, se han encontrado los componentes para generar Ang II (angiotensinógeno, renina, ECA 1), que junto con otras enzimas como la quimasa, la catepsina G o el activador tisular del plasminógeno producen Ang II, aunque puede prescindir de la renina (1) (Fig. 2). A este sistema de generación tisular de Ang II se le conoce como SLGAII para diferenciarlo del SRA que ocurre a nivel

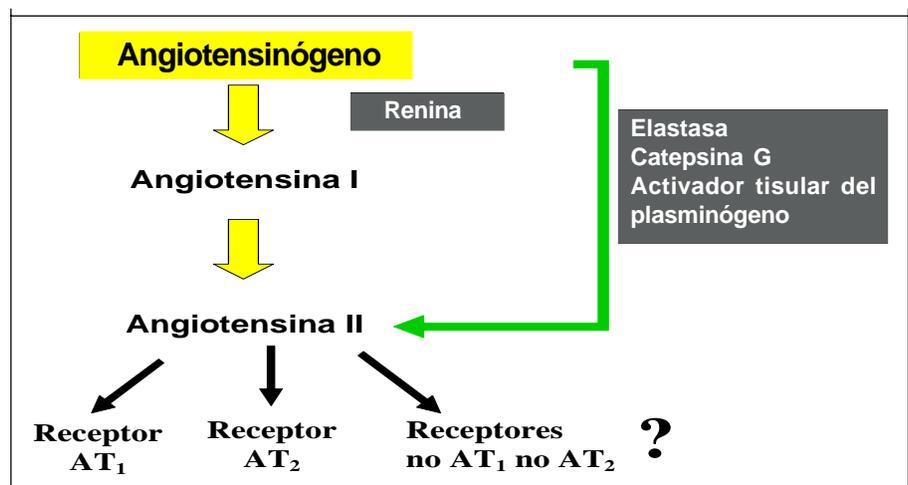


Figura 2. Sistema local generador de Angiotensina II (SLGAII). El angiotensinógeno sintetizado a nivel tisular es cortado localmente por la renina tisular, generando angiotensina I, la cual puede ser cortada por enzimas como la ECA 1 (enzima convertidora de angiotensina II tipo 1), y la quimasa para formar angiotensina II. Además en los tejidos se puede generar angiotensina II directamente del angiotensinógeno por medio de las enzimas elastasa, catepsina G y el activador tisular del plasminógeno.

TABLA 1

Cuadro comparativo de las características de los receptores AT₁, AT₂, AT₃ y AT₄

	Receptor AT ₁	Receptor AT ₂	Receptor AT ₃	Receptor AT ₄
Cromosoma	Cromosoma 3 (humanos) 17, 2 (murinos)	Cromosoma X	?	?
Estructura	7 dominios transmembrana 359 aminoácidos ~41 kD	7 dominios transmembrana 363 aminoácidos ~44 kD	?	IRAP ~1025 aminoácidos ~170 kD
K_d (Angiotensina II)	~2-5 nM	~2-5 nM	~3.3 nM	~1-10 nM
Isoformas	Única en humanos AT _{1a} , AT _{1b} en roedores	?	?	?
Orden de afinidad	Ang II > Ang III	Ang II = Ang III	Ang IV > Ang II	Ang IV > Ang II
Agonistas sintéticos	?	CGP42112A	?	LVV-hemorfin-7
Antagonistas sintéticos	Bifenilimidazoles (Losartán, Candesartán etc.), saralasiná	Tetrahidroimidazopiridinas (PD123319, PD123177, EXP655), saralasiná.	?	Divalinal-angiotensina IV
Distribución predominante	Tejidos adultos	Tejidos fetales	Descrito únicamente en una línea celular	Sistema nervioso, Riñón
Localización celular	Membrana plasmática, citoplasma y núcleo por internalización del complejo Ang II-AT ₁	Membrana plasmática. No se internaliza	Membrana plasmática	Membrana plasmática
Función	Vasoconstricción, liberación de aldosterona, filtración glomerular, proliferación celular	Vasodilatación, antiproliferación, diferenciación celular	?	?

IRAP = siglas de su nombre en inglés *insulin-regulated membrane aminopeptidase*.

de la circulación (3). De hecho el SLGAII opera en forma independiente del SRA, con lo cual se evita afectar las respuestas fisiológicas desencadenadas por este último para el mantenimiento de la presión arterial y el balance hidroelectrolítico.

La función del SLGAII no está bien establecida, pero se asocia con un incremento en la expresión de sus componentes, en estados patológicos como el cáncer, en procesos isquémicos y en procesos inflamatorios.

RECEPTORES MEMBRANALES PARA LA ANGIOTENSINA II

En la actualidad se considera que las múltiples acciones de la Ang II, tanto a nivel circulatorio (SRA) como a nivel de los tejidos (SLGAII), son mediadas por dos subtipos principales de receptores: el receptor AT₁ y el receptor AT₂ (4). Ambos receptores perte-

necen a la familia de receptores con siete dominios transmembranales y comparten aproximadamente el 30 % de su secuencia de aminoácidos (5). Además de éstos, existen otros dos receptores membranales para la Ang II: el receptor AT₃ y el receptor AT₄ también denominados receptores atípicos, los cuales son capaces de unirse a la Ang II, y a sus productos: la Ang III y la Ang IV. En la tabla 1 se muestra de forma comparativa las características generales de estos cuatro receptores.

Receptor AT₁

En los humanos, el receptor AT₁ es codificado por un solo gen ubicado en el brazo q, banda 22 del cromosoma 3, mientras que en los ratones se conocen 2 genes localizados en los cromosomas 17 y 2 que dan origen a dos formas del receptor AT₁ conoci-

das como receptor AT_{1a} y receptor AT_{1b} respectivamente, con más de 95% de similitud en su secuencia de aminoácidos. La distribución del receptor AT₁ ha sido estudiada extensamente, reconociéndose en la actualidad en la mayoría de los tejidos en humanos, primates y roedores, siendo además el tipo predominante en los adultos (4). Se caracteriza por acoplarse a proteínas G $\alpha_{q/11}$ (aunque también se puede acoplar a G α_{i0} , G $\alpha_{12/13}$). Esto le permite activar fosfolipasas como la A, la D, y la C. Esta última genera inositol 1, 4, 5-trisfosfato (IP₃) y diacilglicerol, una molécula que activa a la proteína cinasa C (PKC) que fosforila diferentes proteínas que participan en acciones tales como: la contracción de músculo liso y la secreción de aldosterona, así como el crecimiento y la proliferación celular (6). De esta forma el receptor AT₁ es el

encargado de mediar la mayoría de las acciones conocidas de la Ang II como son la vasoconstricción y el incremento en la proliferación celular.

Otra característica del receptor AT_1 es que al unir Ang II se produce una fosforilación importante de sus residuos de serina en el extremo carboxilo terminal, lo cual conlleva al reclutamiento de un grupo de proteínas denominadas arrestinas, permitiendo la endocitosis del complejo Ang II-receptor AT_1 dentro de vesículas recubiertas con clatrina y la desensibilización del sistema. Una vez que el receptor AT_1 es internalizado, puede ser degradado o desfosforilado y reciclado hacia la superficie celular, cabe aclarar que lo anterior no sucede con el receptor AT_2 (7).

Receptor AT_2

El gen que codifica al receptor AT_2 se encuentra en el cromosoma X, tanto en humanos como en ratones (5). El receptor AT_2 se expresa de manera predominante durante la etapa fetal, disminuyendo su expresión de manera considerable al momento del nacimiento, aunque se sigue detectando en niveles bajos en varios tejidos, por ejemplo: nervioso, cardíaco, y renal (4). Cabe mencionar que en la etapa adulta los niveles de expresión de este receptor se incrementan bajo condiciones de estrés o de daño tisular (6).

Las vías de señalización del receptor AT_2 no se conocen del todo, sin embargo existe evidencia que apoya el acoplamiento del receptor AT_2 a proteínas G inhibitoras ($G\alpha_{i/2}$, $G\alpha_{i/3}$) lo cual provoca la activación de fosfatasa de serina-treonina como la PP2A, así como de tirosina como la proteína tirosina fosfatasa SHP-1. Este acoplamiento provoca la desfosforilación de proteínas activadas por el acoplamiento del receptor AT_1 con G_{α_q} (AT_1 - G_{α_q}), siendo éste un mecanismo por el cual el receptor AT_2 , antagoniza las acciones del receptor

AT_1 (4). Los efectos fisiológicos del receptor AT_2 son contrarios a los del receptor AT_1 , es decir participa en la vasodilatación y en la inhibición de la proliferación celular, además interviene en el desarrollo fetal y en la diferenciación tisular (4).

Receptores AT_3 y AT_4

El receptor AT_3 no ha sido completamente caracterizado, se ha identificado solo en una línea celular de ratón (Neuro-2A). Este receptor tiene alta afinidad por la Ang II, pero muestra baja afinidad para la Ang III (1).

El receptor AT_4 ha sido caracterizado como una aminopeptidasa de membrana regulada por insulina (IRAP siglas de su nombre en inglés *insulin-regulated membrane aminopeptidase*), que muestra baja afinidad por la Ang II, y se ha reconocido en el tejido nervioso y renal.

Ni el receptor AT_3 ni el receptor AT_4 reconocen a los antagonistas específicos para el receptor AT_1 (bifenilimidazoles como el losartán) o para el receptor AT_2 (tetra-hidro-imidazopiridinas como el PD123319) (1, 8). A la fecha la función de estos receptores no se ha establecido.

RECEPTORES "NO AT_1 NO AT_2 "

Evidencia de receptores en el citosol

En 1992 el grupo de Sugiura y colaboradores clonaron una de las proteínas citosólicas de hígado porcino capaz de unir Ang II y a sus análogos con afinidad similar a la del receptor membranar AT_1 (9). Sin embargo, los autores no encontraron homología al comparar la secuencia de aminoácidos con la secuencia descrita para el receptor membranar AT_1 . Además, estas proteínas no mostraron afinidad por el losartán o el EXP655 los cuales son antagonistas no peptídicos de los receptores membranales AT_1 y AT_2 respectivamente. Estos hallazgos sugie-

ren que en el citosol existen proteínas de unión para Ang II con propiedades estructurales y farmacológicas diferentes a los receptores membranales AT_1 y AT_2 .

Evidencia de receptores en el núcleo

En 1992, Tang y colaboradores (10) empleando preparados nucleares extraídos de hígado de rata y Ang II marcada con ^{125}I , demostraron la presencia de sitios en el núcleo que unen Ang II con alta afinidad (K_d 1.4 nM), así como la unión de diferentes péptidos análogos de la Ang II. Además, se observó que un antagonista del receptor AT_1 (losartán), bloqueó y desplazó por completo la unión de la Ang II al receptor nuclear con una K_d similar a la observada a nivel membranar, lo que sugiere que ambos receptores comparten propiedades farmacológicas. En apoyo a estas observaciones se encuentra la identificación por medio de microscopía electrónica y Ang II marcada [^{125}I] de sitios de unión para Ang II en envolturas nucleares extraídas de tejido hepático de rata, unión que era bloqueada por losartán, mientras que no se afectaba con antagonistas específicos del receptor AT_2 (11).

También se ha demostrado la presencia de Ang II en el núcleo de neuronas de corteza cerebelar de rata, con predominio en la eucromatina transcripcionalmente activa (12). Por otra parte, Eggena y colaboradores pusieron de manifiesto el papel de la Ang II como un factor capaz de modificar la conformación de la cromatina y que se une a secuencias específicas del ADN, produciendo cambios en la expresión de genes blanco implicados en la proliferación celular. En este estudio se observó un incremento en el ARN total extraído de núcleos de tejido hepático murino, en respuesta a la Ang II (10^{-9} mol/L). También se observó que el ARNm específico tanto

para renina como para el angiotensinógeno se incrementaron. Estos efectos son inhibidos por el losartán, como por un antagonista no selectivo de los receptores membranales (saralasin) (13).

Funcionalidad de los receptores "no AT₁ no AT₂"

La funcionalidad intracelular de los receptores "no AT₁ no AT₂" ha sido estudiada a través de los efectos de la Ang II sobre la contracción de músculo liso vascular y sobre la proliferación celular. A finales de los años noventa, se identificó un receptor funcional intracelular para la Ang II en el músculo liso vascular de la rata (aorta) (14). Este receptor comparte algunas propiedades farmacológicas con los receptores membranales AT₁ y AT₂, por ejemplo, la contracción muscular inducida por la administración intracelular de la Ang II es inhibida con antagonistas específicos para cada receptor y también con el antagonista no selectivo. Sin embargo, la especificidad de este receptor se pone de manifiesto cuando no se afecta la contracción del músculo liso inducida por la Ang II al administrar intracelularmente un inhibidor específico del receptor de IP₃ (heparina), lo que sugiere su acción por una vía independiente de proteínas G y fosfolipasa C para producir contracción del músculo liso vascular.

La proliferación celular inducida de forma intracrina por la Ang II se ha estudiado en la línea celular de rata (H4-II-E-C3) (15), que tiene la capacidad de generar Ang II intracelularmente. Se observó que la transfección de las células con una forma no secretable del angiotensinógeno (Ang [-s] Exp), produjo un incremento en el índice mitótico y un aumento en el ARNm del PDGF; (siglas de su nombre en inglés *platelet derived - growth factor*). Al administrar anticuerpos contra la Ang II en

TABLA 2

Características de los receptores "no AT ₁ no AT ₂ "		
Localización celular	Citosol	Núcleo
Naturaleza	Proteica	Proteica
Peso molecular	75 kD	66 kD
K _d (Angiotensina II)	?	1.4 nM
Antagonistas	CV11947 PD 123319	Saralasin Losartán
Tejido	Hígado (conejo) Músculo liso vascular (murino)	Hígado (murino)
Función	Vasoconstricción	Induce proliferación celular y secreción de citocinas

el cultivo celular no se modificaron los resultados, lo que sugiere que el efecto no es mediado por una vía extracelular y apoya la existencia de un sitio de acción intracelular para la Ang II. Por otra parte se observó que el efecto mitótico fue bloqueado en forma selectiva por el losartán, mientras que otro antagonista (candesartán) no fue capaz de bloquear dicho efecto (15). Lo anterior probablemente se debe a la internalización selectiva de complejos losartán-receptor AT₁ (16), ya que al bloquearse la internalización de los receptores AT₁ con óxido fenilarsénico en el cultivo celular, se suprime el efecto inhibitorio del losartán en la proliferación celular mediada por la Ang II generada de forma intracelular (15).

¿Puede la angiotensina II en el sistema circulatorio llegar a receptores "no AT₁ no AT₂" intracelulares?

Como ya se mencionó anteriormente, la internalización del complejo Ang II-receptor AT₁ es un mecanismo de desensibilización y éste se conoce bien desde la década pasada. Es claro que el receptor membranal es capaz de migrar de la membrana plasmática al núcleo celular (17). De esta forma la Ang II proveniente de la circulación una vez que se une al receptor AT₁ puede penetrar a la célula. Al disociarse el complejo ligando-receptor (Ang

II-receptor AT₁), la Ang II es degradada o puede interactuar con otros blancos intracelulares como los receptores "no AT₁ no AT₂".

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Algunos estudios sugieren que tanto en el citosol como en el núcleo celular existen receptores para la Ang II diferentes a los típicos receptores membranales AT₁ y AT₂. Sin embargo, falta por establecer las características de estos receptores, y su papel en las funciones de la Ang II. Estos nuevos receptores parecen ser péptidos que comparten algunas propiedades farmacológicas con los receptores membranales AT₁ y AT₂ y parecen jugar un papel importante en las respuestas celulares desencadenadas por la Ang II que todavía son poco comprendidas (Tabla 2).

Los estudios revisados abren nuevos escenarios de acción para la Ang II en mecanismos de regulación celular, dejando atrás el concepto clásico de la Ang II sólo como un péptico vasoactivo, cuyas acciones se llevan a cabo a través de dos receptores membranales (Fig. 1).

Los estudios a futuro podrán dirigirse a establecer si el papel principal de los nuevos receptores denominados como "no AT₁ no AT₂" se encuentra a nivel del SLGII, a través de

regular funciones tejido específicas tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Los receptores "no AT₁ no AT₂" podrían explicar la localización de la Ang II en el núcleo y en particular en la cromatina transcripcionalmente activa, donde puede influir en forma directa sobre la síntesis de ARNm. La caracterización precisa de esta nueva clase de receptores para la Ang II abre la posibilidad de encontrar nuevos blancos potenciales para la modulación de la función celular de esta hormona.

REFERENCIAS

- Dinh DT, Fauman AG, Johnston CI, Fabiani ME (2001) Angiotensin receptors: distribution, signalling and function. *Clin Sci (Lond)* 100:482-492.
- Filipeanu CM, Brailoiu E, Kok JW, Henning RH, De Zeeuw D, Nelemans SA (2001). Intracellular angiotensin II elicits Ca²⁺ increases in A7r5 vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 420:9-18.
- Danser AH (2003) Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol* 35:759-768.
- Kaschina E, Unger T (2003). Angiotensin AT₁/AT₂ receptors: regulation, signalin and function. *Blood Press* 12:70-88.
- Touyz RM, Schiffrin EL (2000) Signal Transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacol Rev* 52:639-672.
- Escobar E, Rodríguez-Reyna TS, Arrieta O, Sotelo J (2004) Angiotensin II, cell proliferation and angiogenesis regulator: biologic and therapeutic implications in cancer. *Curr Vasc Pharmacol* 2:1-15.
- Thomas WG, Qian H (2003). Arresting angiotensin type I receptors. *Trends Endocrinol Metab* 14:130-136.
- Thomas WG, Mendelsohn FA (2003) Angiotensin receptors: form and function and distribution. *The International Journal of Biochemistry Cell Biology* 35:774-779.
- Sugiura N, Hagiwara H, Hirose S (1992) Molecular cloning of porcine soluble angiotensin-binding Prot. *J Biol Chem* 267:18067-18072.
- Tang SS, Rogg H, Schumacher R, Dzau VJ (1992) Characterization of nuclear angiotensin II binding sites in rat liver and comparison with plasma membrane receptors. *Endocrinology* 131:374-380.
- Booz GW, Conrad KM, Hess AL, Singer HA, Baker KM (1992) Angiotensin-II-binding sites on hepatocyte nuclei. *Endocrinology* 130:3641-3649.
- Erdmann B, Fuxe K, Ganten D (1996) Subcellular localization of angiotensin II immunoreactivity in the rat cerebellar cortex. *Hypertension* 28:818-824.
- Eggena P, Zhu JH, Clegg K, Barrett JD (1993) Nuclear angiotensin receptors induce transcription of renin and angiotensinogen mRNA. *Hypertension* 22:496-501.
- Brailoiu E, Filipeanu CM, Tica A, Toma CP, de Zeeuw D, Nelemans SA (1999) Contractile effects by intracellular angiotensin II via receptors with a distinct pharmacological profile in rat aorta. *Br J Pharmacol* 126:1133-1138.
- Cook JL, Zhang Z, Re RE (2001) In vitro Evidence for an Intracelular site of angiotensin action. *Cir Res* 89:1138-1146.
- Conchon S, Monnot C, Teursch B, Corvol P, Clauser E (1994) Internalization of the rat AT_{1a} and AT_{1b} receptors: pharmacological and functional requirements. *FEBS Lett.* 349: 365-370.
- Chen R, Mukhin YV, Garnovskaya MN, Thielen TE, Iijima Y, Huang C, Raymond JR, Ullian ME, Paul RV (2000) A functional angiotensin II receptor-GPF fusion protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 279:F440-F448.